

# Bírálat

Agócs Attila

## Természetes karotinoidok izolálása és kovalens módosítása

című MTA doktori értekezéséről

Agócs Attila MTA doktori értekezése a karotinoidkémiai kutatások kémiai, biológiai és gyógyászati szempontból is jelentős területét fogja át. A dolgozat nem egyetlen szűk metodikai területre vagy vegyületcsaládra korlátozódik, hanem a természetes karotinoidok izolálásától és szerkezetfelderítésétől a félszintetikus és szintetikus származékképzésen át a hatásossággal kapcsolatos vizsgálatokig terjed. Ez a mű a nemzetközi hírű pécsi karotinoidkémiai műhely eredményeinek legújabb, a nagy elődökhöz méltó összefoglalója.

Az értekezésben bemutatott tudományos eredmények értéke kétségbenvonhatatlan. A mű alapjául szolgáló cikkek elismert folyóiratokban jelentek meg, az alkalmazott módszertan a terület világszínvonalát követi. Bírálatomban megfogalmazott megjegyzések nem is az eredmények értékére, hanem magára az értekezésre vonatkoznak.

A bevezetés tömören vázolja az előzményeket, jó felvezetése a munkának, ugyanakkor hiányolom a célkitűzések részletesebb bemutatását (ennek szükségességére egyébként az MTA Kémiai Tudományok Osztályának doktori követelményrendszere is tesz utalást). Az irodalmi áttekintés röviden összefoglalja a karotinoidok biológiai és antioxidáns hatásait – bár a biológiai hatások komplexitásához képest ez az összefoglaló nagyon vázlatos. A karotinoidok izolálásáról szóló részben szó esik a bioszintézisről és a szerkezetvizsgálatról is. Az izolálás és a szerkezetvizsgálat témája megítélésem szerint bővebb bemutatást érdemelt volna. Legrészletesebben a karotinoidok és származékok előállítására kerül bemutatásra, ez a rész kifejezetten informatív és átfogó. Hiányolom az irodalmi áttekintésből a karotinoidok vegyületcsaládjának (legalább rövid) bemutatását, az analitikai módszerek összefoglalását és a bioszintetikus utak felvázolását (különösen mivel ezekre később is történik utalás).

Az izolálási és szerkezetfelderítési eredmények közül kiemelkedő jelentőségű a mamey, azaz a *Pouteria sapote* karotinoid-összetételének részletes vizsgálata. A szerző több új, korábban ismeretlen dezoxi- $\kappa$ -végcsoportot tartalmazó karotinoidot írt le. A mameyben kimutatott epoxidok, kriptokapszin- és szapotexantin-származékok, valamint a sztereoizomerek HPLC-ECD alapú azonosítása alapján egy kiterjesztett bioszintetikus útvonalat javasol. Jelentősnek tartom a trópusi növények – különösen a *Carludovica palmata* és a *Zamia dressleri* – vizsgálatát is. Ennek az alfejezetnek az értékét növelte volna a több számszerű eredmény közzlése. Itt különösen hiányzik a módszerek bemutatása (ami a többi bemutatott eredmény esetén is érvényes).

A citrusfélékkel, egyéb (gyógy)növényekkel és algákkal kapcsolatos munkák a dolgozat második nagy kémiai egységét adják. A kumquat és más citrusfélék karotinoid-összetételének összehasonlítása, a  $\beta$ -citraurin és a  $\beta$ -kriptoxantin jelenlétének elemzése, valamint az epoxi-karotinoidok savérzékenységének felismerése és a „Szilika-9” állófázis fejlesztése jól mutatja a szerző jártasságát és problémamegoldó képességét. A módosított, enyhén lúgos szilikagél alkalmazása különösen értékes technikai eredmény, mert az 5,6-epoxi-karotinoidok savkatalizált átrendeződése a karotinoidanalitikában valóban komoly műtermékképződési kockázatot jelenthet. Célszerű lett volna a szilikagél módosításának módszerét legalább röviden bemutatni, tekintettel arra is, hogy ez az eredmény a tézisekben is kiemelve szerepel. A lutein geometriai izomerjeinek előállítása és standardként való alkalmazása 20 növényfaj virágainak vizsgálatához nem pusztán leíró munka, hanem analitikai standardizálási értékkel is bír.

A szintetikus módosításokkal kapcsolatos fejezet a dolgozat másik fő pillére. A karotinoidokkal végzett reakciók nehézségei (a poliénrendszer érzékenysége, valamint a végcsoportok korlátozott reaktivitása) fényében a bemutatott eredmények értéke nagyobb, mint amit önmagában a kitermelési százalékok sugallnának. A dolgozat különösen meggyőzően tárgyalja többek között a PEG-konjugátumok, karotinoid-glikozidok, flavonoid-, melatonin- és kurkuminkonjugátumok előállítását. Kiemelendő a karotinoidokkal végzett azid-alkin klikk-reakciók jelentősége.

A SARS-CoV-2 elleni glikopeptid-karotinoid konjugátumok előállításával kapcsolatos fejezet a mű érdekes és értékes része. Jelentős eredmény, hogy teikoplanin-, -pszeudoaglikon- és risztocetin-aglikon-konjugátumokat állítottak elő, és ezek vírusellenes aktivitását kimutatták Vero E6 sejtekben. Ugyanakkor a terápiás alkalmazhatóságra és a biztonságosságra vonatkozó következtetések óvatosságot igényelnek, hiszen csak *in vitro* eredmények állnak rendelkezésre.

Az értekezés egyik koncepcionálisan legerősebb része a karotinoidok szupramolekuláris szerveződésének és antioxidáns hatásának komplex vizsgálata. A szerző szisztematikusan vizsgálta nyolc természetes karotinoid TEAC-mérésének oldószerfüggését, az aggregáció és antioxidáns kapacitás kapcsolatát, valamint a segédoldószer hatását az aggregátumképződésre. E fejezet jelentősége túlmutat a szerző saját vegyületein. A karotinoidok antioxidáns aktivitását a szakirodalomban gyakran hasonlítják össze *in vitro* módszerekkel, miközben az oldószer, a koncentráció és az aggregáció hatását nem mindig kontrollálják (vagy közlik) megfelelően. A szerző eredményei arra figyelmeztetnek, hogy vizes közegben a mért TEAC-értékek sokszor nem egyedi molekulák, hanem kolloid rendszerek vagy aggregátumok tulajdonságait tükrözik. Ez módszertani szempontból fontos és a karotinoidok biológiai hatásának pontos értelmezéséhez is releváns megállapítás.

A sejtvonalakon végzett antioxidáns vizsgálatok értékes kiegészítői a munkáknak. Itt az ad okot hiányérzetre, hogy az eredmények közlése nem pontos („körülbelül 20%”), nem szisztematikus, és nincs jelölve, hogy a részletes eredmények melyik publikációban olvashatóak.

Néhány elírástól (pl. *sapota*) és apróbb pontatlanságtól, tévedéstől (pl. „egyes esetekben még a távoli UV finomszerkezetét is lehet szerkezetmeghatározásra használni”; (a lutein) szükséges a megfelelő agyműködéshez; Woodsworth-Emmons reakció; az (all-E,3R,3'R,6'R)- $\beta,\beta$ -karotin-3,3'-diol név téves használata a luteinnél – utóbbi valójában  $\beta,\epsilon$ -karotin-3,3'-diol), valamint stilisztikailag vitatható félmondattól („hatásuk is tovább tart, ami jó hír a nagy pirospaprika fogyasztó magyar társadalomnak”) az értekezés szövege jó színvonalú, világos, olvasmányos, tömör. A képletek számozásának elve (azaz, hogy melyik képlet kapott számot) nem teljesen világos; a 20-24. számú képleteket nem találtam. Indokolt lett volna a többször említett vagy egyéb szempontból jelentős karotinoidok képletét bemutatni a szakirodalmi összefoglalóban. Különösen hasznos az összefoglaló fejezet 26 pontból álló eredménylistája, amely jól áttekinthetővé teszi a szerző anyagot. Ez majdnem (de nem teljesen) átfed a tézisfüzet 23 tézisével. A tézisekben célszerű lett volna számszerűen pontosítani az izolált (ezen belül az új), a detektált, a szintetikus módon előállított vegyületek számát – mindez még jobban megmutatta volna a munka volumenét.

Összességében az értekezés magas tudományos színvonalú munka, amely jelentős kutatási eredményeket mutat be. Mindezek alapján az értekezést nyilvános vitára bocsátásra alkalmasnak, tudományos értékei alapján pedig az MTA doktori cím megszerzésére sikeres védés esetén érdemesnek tartom.

Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseim:

1. A dolgozat 25-27. oldalán a bioszintézissel kapcsolatos hipotézist mennyiben támasztják alá szakirodalmi, enzimológiai vagy molekuláris biológiai bizonyítékok?
2. Milyen specifikus kromatográfiás és preparatív előnyökkel rendelkezik a módosított „Szilika-9” gél az 5,6-epoxi-karotinoidok elválasztása során a hagyományosan alkalmazott, szintén bázikus kémhatású alumínium-oxidhoz képest?
3. A 39. oldalon a szerző megállapítja, hogy a lutein szükséges a megfelelő agyműködéshez. Ezzel kapcsolatban milyen szintű biokémiai vagy klinikai bizonyítékok állnak rendelkezésre?
4. Mennyire tekinthető az ECD-spektrum önmagában szerkezetbizonyító, az elkülönítést lehetővé tevő módszernek a kriptoxantin sztereoizomerek esetén, tekintettel arra, hogy azok nagyméretű, flexibilis, hosszú konjugált rendszerű molekulák? Milyen esetekben lehet szükséges az ECD-eredményeket más független módszerrel megerősíteni?
5. A *Zamia* kivonatok elemzésénél a piros és a sárga karotinoidok kvantifikálása milyen módszerrel történt?
6. A karotinoid-monoszacharid konjugátumok előállításánál mi magyarázhatja az egyszerű Cu(I)-sók nem működtek kielégítően, míg a bisz-trifenilfoszfano-réz(I)-butirát hatékony katalizátornak bizonyult?
7. A 69. oldalon a szerző azt írja, hogy a kurkumin-konjugátumok általában hasonló Rf-értékkel rendelkeztek, mint a kurkumin, ezért az elválasztás csak preparatív vékonyrétegen volt lehetséges. Mire alapozza ezt az állítást, és milyen alternatív szeparációs megoldásokat tart elképzelhetőnek?

8. Hogyan változik a kémiai stabilitása az újonnan szintetizált származékoknak a natív kiindulási karotinoidokhoz képest? A tapasztalatok alapján meghatározhatóak-e általános szabályok ezzel kapcsolatban?
9. Meglepőnek tűnő eredmény, hogy az aggregálódott karotinoidok bizonyos körülmények között fokozott antioxidáns hatást mutatnak. Lehet-e ennek más elméleti magyarázata a közeli karotinoidmolekulák között hatékony elektronátadáson kívül, amit az értekezés említ?

Szeged, 2026. május 31.

dr. Csupor Dezső